

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1958

THÈSE

N°

97

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME d'ÉTAT)

PAR

Gérard, Michel, Paul, Bernard PIDEIL

Né le 30 Mars 1931 à SAIGON (Indochine)

présentée et soutenue publiquement le

LES HYPOGAMMAGLOBULINEMIES CHEZ L'ENFANT

Président : Monsieur JULIEN MARIE (Professeur)

D. P. TAIB

8, Rue Casimir Delavigne
PARIS - VI*

1958



Digitized by the Internet Archive
in 2026

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

--:-

Année 1958

N°

T H E S E

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

par

Gérard, Michel, Paul, Bernard P I D E I L

né le 30 mars 1931 à Saïgon
(Indochine)

--:-

Présentée et soutenue publiquement
le



--:-

LES HYPOGAMMAGLOBULINEMIES

CHEZ L'ENFANT

--:-

Président : Monsieur JULIEN MARIE (Professeur)

--:-

D.P. TAIB

8, rue Casimir Delavigne

PARIS

1958.

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. BENARD, BROCC, CADENAT, CHABROL, CHAMPY, CHEVALLIER, CHEVASSU, DEBRE, DELBET, DONZELOT, GASTINEL, GUILLAIN, HALPHEN, HARVIER, HAZARD, HEUYER, LAROCHE G., LAUBRY, LEMAITRE, LEVY-SOLAL, LHERMITTE, LIAN, LOEPER, MARION, MATHIEU, MOCQUOT, MONDOR, MONOD, MULON, OLIVIER, OMBREDANNE, STROHL, TANON, VELTER.

DOYEN Léon BINET
Membre de l'Institut
ASSEESSEUR Jean VERNE

I.- PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	CORDIER
Anatomie pathologique	DELARUE
Bactériologie	FASQUELLE
Biologie app. à l'Education phys. } et aux Sports	CHAILLET-BERT
Biologie Médicale	FAUVERT
Cancérologie méd., sociale	BERNARD J.
Carcinologie	REDON
Chimie Méd.	JAYLE
Clinique Chir. {	Hôtel-Dieu
	Salpêtrière
	Cochin
	Beaujon
Clinique Chir. cardio-vasculaire	G. d'ALLAINES
Clinique Chir. réparatrice et } orthop.	MERLE d'AUBIGNE
Clinique de Cardiologie	MOUQUIN
Clinique Chir. infantile et } d'orthop.	FEVRE
Clinique Chir. pleuro-pulm.	MATHEY
Clinique de la Tuberculose	BERNARD Et.
Clinique de neuro-chir.	PETIT-DUTAILLIS
Clinique de Puéricult.	LELONG
Clinique des maladies cutanées } et syphilitiques	DEGOS
Clinique des mal. du sang	MARCHAL
Clinique mal. du système nerv.	ALAJOUANINE
Clinique des maladies des enf.	CATHALA
Clinique des maladies infectieuses	MOLLARET

Clinique des Maladies mentales et de l'encéphale	DELAY
Clinique du diabète sucré et des maladies de la nutrition	BOULIN
Clinique gynécologique	FUNCK-BRENTANO
Cliniques Médicales	BARIETY
	JUSTIN-BESANÇON
	MOREAU
	de GENNES
Clinique Méd.hydro-climat.thérap.	DEBRAY
Clinique médicale propédeutique	PASTEUR-VALLERY
	RADOT
	LANTUEJOUL
Cliniques obstétricales	VARANGOT
	LACOMME
Clinique ophtalmologique	RENARD
Clinique oto-rhino-laryngologique	AUBIN
Clinique psychiatrique infantile	MICHAUX
Clinique rhumatologique	COSTE
Clinique stomatologique	DECHAUME
Clinique urologique	FEY
Embryologie	GIROUD
Génétique	LAMY
Histoire de la Méd. et de la Chir.	SOULIE
Histologie	VERNE
Hygiène et Clinique lère Enfance	TURPIN
Hygiène et Méd. Préventive	JOANNON
Médecine du Travail	DESOILLE
Médecine Légale	PIEDELIEVRE
Parasitologie et hist.nat.Méd.	GALLIARD
Pathologie chirurgicale	COUVELAIRE
Pathologie exotique	LAVIER
Path. expérimentale et comparée	LENEGRE
Path. Hum. et Immun. exp.	MERKLEN
Pathologie médicale	DECOURT
Path. et Thérapeut. générales	GARCIN
Pédiatrie sociale	JULIEN MARIE
Pharmacologie et matière méd.	CHEYMOL
Physico-chimie méd.	N...
Physiologie	BINET
Physique médicale	DOGNON
Problèmes alimentaires (ch.t.pers.)	HAMBURGER
Radiologie médicale	DESGREZ
Technique chirurgicale	PATEL
Thérapeutique	BROUET
Thérapeutique chirurgicale	SENEQUE
Thérapeutique médicale	LEMAIRE

II.- PROFESSEURS SANS CHAIRE
MAITRES DE CONFERENCES-AGREGES ET AGREGES

MM.		MM.	
Anatomie	(CABROL DEBEYRE DELMAS OLIVIER G. Melle GAU- THIER V. BUSSE GOUYGOU	Pat. chir.	(DUBOST FAUREL FLABEAU GERMAIN GOSSET LAURENCE LORTAT-JACOB OLIVIER (Cl.) POILLEUX THOMERET VERNE (J.M.)
Ana.Path.	(CHRISTOL NEVOT		
Bactériologie	(BOURLIERE		
Biol. Méd.	(ETTORI	Pat.expéri- ment.	(MAURICE LOEPER
Chimie méd.	(POLONOVSKI J. DUPERRAT		(BOUVIER BOUDIN
Embryologie	TUCHMANN		(BRICAIRE BRISSAUD CASTAIGNE CONTE DEROT DOMART LAMOTTE LAROCHE MACREZ MILLIEZ PEQUIGNOT PERRAULT RAMBERT ROYER THIEFFRY TURIAF WOLFROMM
Histologie	(COUJARD N.	Path.Med.	(POLONOVSKI Cl. MOZZICONACCI JOSEPH
Hydrologie	CORNET		
Hygiène	(BOYER DEPARIS		
Mal.infect.	BASTIN		
Médecine	(DEROBERTE		
légale et	(GAULTIER		
du Trav.)	(HADENGUE		
Neurochir.	DAVID		
Neurologie	LHERMITTE (GRASSET LE LORIER		
Obstétrique	LEPAGE MERGER MORIN RAVINA ROBEY		
Ophtal- mologie)	(BREGGAT DESVIGNES	Pédiatrie	(MOZZICONACCI JOSEPH
Orthopédie	JUDET	Pharmacol.	Melle LEVY
Oto-rhinc- laryngol.)	(AUBRY MADURO	Physiol.	(BARGETON DEJOURS PARROT
Parasito.	BRUMPT		
Parasito.col.	CHABAUD (ABOULKER	Physique } Médicale }	(DJOURNO GOUGEROT
Pat. chir.	(BARCAT BAUMANN CAUCHOIX	Pneumo-phtis.	KREIS
		Psychiatrie	(BARUK PICHOT

	MM.		MM.
Psych.infant.	N...	Urologie	KUSS
Rhumatologie	DELBARRE	Thérapeut.	CHASSAGNE
Stomato.	{ CHAPUT Mme		
	{ CERNEA		

III.- PROFESSEURS HONORAIRES
ET AGREGES RAPPELES A L'EXERCICE
pour le Service des Examens

M. LE LORIER.

IV.- PROFESSEURS SANS CHAIRE ET
AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE
A TITRE PERMANENT

	MM.		MM.
	{ AMELINE	Urologie	N...
	{ HUGUIER		{ DREYFUS
Clin.Chir.	{ LEGER	Clinique Méd.	{ HAGUENAU
	{ PADOVANI		{ KOURILSKY
	{ ROUX		
Clinique)	{ ECALLE		
obstét.)	{ MAYER		
Clin.opht.	OFTRET		

Secrétaire de la Faculté	M. MOREL
Secrétaire-Adjoint	Melle CHAINTREUIL

Bibliothécaire en Chef	Dr HAHN
Conservateur	Melle GOICHON
	{ Melles DUMAITRE
Bibliothécaires	{ LE NOIR
	{ LAURENT
	{ QUIEVREUX

Par délibération en date du 9 décembre 1798,
l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les
dissertations qui lui seront présentées, doivent
être considérées comme propres à leurs auteurs
et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation
ni improbation.

A la Mémoire de mes Grands-Pères

et de ma Grand-Tante, L. CAZENEUVE

A mon Père et à ma Mère

A mes Grand-Mères

A mon Oncle et à ma Tante

Monsieur et Madame B. DELON

A notre Président de Thèse

Monsieur le Professeur JULIEN MARIE

Professeur de Pédiatrie Sociale à
la Faculté de Médecine de Paris
Médecin de l'Hôpital des Enfants-
Malades
Chevalier de la Légion d'Honneur

Qui nous a fait le grand
honneur d'accepter la
présidence de cette thèse.

En hommage de respectueuse
reconnaissance.

A mes Maîtres

A mes Juges

Meis et Amicis

LES HYPOGAMMAGLOBULINEMIES

CHEZ L'ENFANT

-:-

INTRODUCTION

-:-

Les récentes acquisitions faites dans le domaine de la chimie biologique et de la physique ont permis d'extraire du plasma non plus comme autrefois les protéines sériques en bloc, mais les diverses catégories qui les composent. Ainsi, à la notion d'hypoprotéïnémie globale, s'est substituée celle d'une insuffisance, ou d'une absence, de telle ou telle fraction. En identifiant les gamma-globulines, qui représentent la fraction des protéines sériques qui au cours de l'électrophorèse cellulaire, migrent vers l'anode avec la vitesse la plus réduite (TISELIUS, 1937) on fit un progrès énorme dans tout un aspect de la médecine, qu'il s'agisse de l'immunologie, ou de la transfusion sanguine.

L'immunologie : et c'est là le chapitre qui seul nous intéresse ici - parce qu'on reconnut bientôt que la grande majorité des propriétés anticorps se localisent sur les gamma-globulines ou plutôt, nous le verrons, sur certaines d'entre elles.

C'est pourquoi les gamma-globulines ont été utilisées dans la prévention de certaines maladies infectieuses, rougeole en particulier.

Puisqu'on disposait des moyens de doser dans le sérum sanguin ces gamma-globulines, on employa cette méthode pour fixer le taux "normal" de gammaglobulinémie. On put ainsi bientôt isoler un syndrome d'hypogammaglobulinémie, et même d'agammaglobulinémie, en particulier chez l'enfant, qui devait se montrer en relation fréquente avec des accidents infectieux. Ces dernières années, on a donc pensé à étendre

les indications des gamma-globulines, qui, passant d'un rôle purement préventif, ont acquis une signification curative, thérapeutique.

Par ailleurs, cette insuffisance, voire cette absence des gammaglobulines dans le sang de certains enfants présentant par ailleurs un syndrome clinique variable, mais généralement dominé par les accidents infectieux, demandait des recherches étiopathogéniques. Il semble bien, certaines observations citées plus loin le prouvent, que l'insuffisance de globulines gamma puisse être congénitale ; elle paraît également familiale, héréditaire, bien que certaines formes, décrites surtout chez l'adulte, soient indubitablement acquises.

La relation de causalité, bien explicable, entre insuffisance de la gammaglobulinémie, et la fréquence des infections, puisque l'organisme est privé d'un de ses moyens essentiels de défense, est tellement évidente, qu'actuellement les pédiatres pensent que devant un enfant qui présente des accidents infectieux à répétition, ou d'évolution prolongée, il y aurait lieu de rechercher systématiquement le taux des globulines gamma sériques, examen qui devra entrer dans toute exploration de routine du petit malade. Ce geste n'a pas qu'une portée dogmatique, puisqu'il entraîne la sanction thérapeutique correspondante : fournir à l'organisme qui en manque les gamma-globulines correspondantes, et par là donner les moyens de réaliser une défense efficace contre l'infection.

Il faut distinguer entre hypogammaglobulinémie isolée et insuffisance du taux des globulines gamma du sérum associée à toute baisse des protides plasmatiques, qu'il s'agisse d'une anomalie de la synthèse protidique, congénitale ou acquise, ou d'une perte excessive des

albumines. Car dans de tels cas, il est rare (syndrome néphrotique excepté) d'observer une sensibilité accrue aux infections. L'insuffisance isolée des gamma-globulines sériques est plus rare, mais elle existe, soit à l'état transitoire, quasi-physiologique, soit à l'état permanent, pathologique.

Depuis 1952 et l'observation princeps de BURTON, on a isolé un syndrome dit d'agammaglobulinémie ou d'hypogammaglobulinémie, syndrome qui frappe presque exclusivement les enfants de sexe masculin, et qui se manifeste par des épisodes infectieux de localisation et d'évolution des plus polymorphes. Affection rare, dont le pronostic reste incertain pour chaque cas, rebelle au traitement anti-infectieux, antibiotique, lorsqu'il est appliqué en cours de poussée aiguë. L'agammaglobulinémie peut donc expliquer certains échecs thérapeutiques, certaines tendances répétées à l'infection. Elle est diagnostiquée par électrophorèse du sérum, qui montre l'absence du pic correspondant aux globulines gamma.

Une fois identifiée, la maladie étant influencée par les injections de globuline gamma d'origine sérique ou placentaire, - le schéma thérapeutique, à fixer pour chaque cas particulier, est assez délicat à préciser - il n'en reste pas moins un état d'insuffisance qui risque de se prolonger, et donc de nécessiter surveillance et traitement de longue haleine. Il s'agit donc d'un syndrome d'une grande portée théorique et pratique qui a retenu toute notre attention.

Sans faire de la question un historique détaillé et complet qui serait sans intérêt, citons quelques dates, quelques noms, quelques faits qui émaillent ces dernières années pour conduire la conception du syndrome à son état actuel.

Nous avons dit que les gamma-globulines avaient été isolées par électrophorèse dès 1937. Mais il ne semble pas qu'on leur ait tout de suite attribué l'importance qu'elles méritent. Pour ne considérer que les travaux récents, disons qu'en 1951, METAIS, de Strasbourg, étudiait les variations normales et pathologiques des gamma-globulines du sérum sanguin. BRUTON, en 1952, fut le premier à décrire chez un enfant un état d'agammaglobulinémie avec accidents infectieux correspondants. Depuis, GOOD et VARCO en 1955 collationnaient trente cas publiés permettant une description précise du syndrome anatomoclinique et biologique. Tous les enfants étaient du sexe masculin, présentaient une extrême sensibilité aux infections microbiennes, une absence dans le sérum non seulement des globulines gamma, mais encore des anticorps connus, y compris les isohémagglutinines, et ne répondaient pas aux antigènes par la formation d'anticorps. Il s'agissait en somme d'une véritable "paralysie immunologique" spontanée. Les formes observées chez l'adulte peuvent intéresser le sexe féminin. JULLIARD et ses collaborateurs, en 1953, exposaient l'ensemble des problèmes posés par les gamma-globulines, sujet auquel s'est consacré le Séminaire tenu au Centre International de l'Enfance à Paris en décembre 1954. Cette même année, N.H. MARTIN considérait l'agammaglobulinémie comme une lacune congénitale. HAYLES en 1954 également en décrivait trois cas chez l'enfant, et en France GUEST en rapportait un cas, tandis que M. BERNHEIM et l'Ecole Lyonnaise de Pédiatrie s'occupaient activement de la question: rapports entre l'hypoprotidémie essentielle de l'enfant et l'hypogammaglobulinémie, insuffisances en gammaglobulines et leur rôle dans les infections du premier âge, sujet traité par GILLY dans sa thèse (1955).

ORLANDINI fixe le taux normal de gamma-globulines sériques chez l'enfant. KULNEFF en 1955 apporte trois observations d'agammaglobu-

linémie de l'enfant et relie cette anomalie au métabolisme protidique dans son ensemble. GREENBERG montre que les gamma-globulines permettent non seulement de prévenir la rougeole et ses complications encéphalitiques, mais encore de traiter celle-ci. R. CLEMENT, après avoir étudié le rôle préventif antimorbilleux des globulines gamma, signale au contraire que dans ces rougeoles atténuées, les encéphalites ne sont pas nécessairement évitées.

GOOD signale un succès d'homogreffe malgré l'absence de gamma-globulines sériques chez un enfant. HAARSTAD en 1956 apporte deux cas familiaux, chez deux frères, ELPHINSTONE décrit un cas d'agammaglobulinémie familiale.

En 1957, on fait surtout le point de la question : BARRETT résume les acquisitions de ces dernières années dans le domaine des agammaglobulinémies et des hypogammaglobulinémies ; JANEWAY montre l'importance du syndrome en pédiatrie. Enfin, LEWIS apporte une très curieuse observation de vaccine d'évolution mortelle par suite d'une agammaglobulinémie et donc absence de formation des anticorps de défense.

°°°

Nombreux sont donc les éléments cliniques, biologiques, immunologiques, qui nous permettront d'envisager successivement :

- les gamma-globulines, nature, rôle ;
- leurs variations physiologiques et pathologiques dans le sérum ;
- les divers aspects des syndromes d'hypogammaglobulinémie - ou d'agammaglobulinémie ; formes congénitales, familiales, acquises ; aspects particuliers des accidents infectieux,

comportement des signes humoraux ;

- enfin, les déductions pratiques à tirer de ces faits d'observation, et qui concernent l'utilisation préventive et l'utilisation curative des gammaglobulines en pédiatrie.

-:-

- II -

LES GAMMA-GLOBULINES

--

Nous avons dit que les gamma-globulines représentaient la fraction des protéines sériques qui, au cours de l'électrophorèse cellulaire, migrent vers l'anode avec la vitesse la plus réduite, selon la découverte faite en 1937 par TISELIUS.

Ces protéines sériques ont été à leur tour fractionnées par COHN en 1946 par l'éthanol, et c'est la fraction II qui constitue les gamma-globulines qui nous intéresse ici.

Selon les travaux de SVEDBERG et PEDERSEN (1940) leur masse moléculaire calculée à partir de la vitesse de sédimentation, approcherait de 176.000. La molécule moyenne se présenterait sous forme d'un ellipsoïde dont les dimensions, établies par EDSALL et FOSTER en 1948 seraient de :

250 Å⁰ pour le grand axe ;
36 Å pour le petit axe.

En consultant la belle mise au point de JULLIARD, du Centre de la Transfusion Sanguine de l'Armée, nous apprenons encore que l'intérêt essentiel des gamma-globulines réside dans le fait que la majorité des propriétés anticorps se localisent sur elles. Toutes les gamma-globulines ne sont pas nécessairement des anticorps, mais on confond souvent les deux termes : gamma-globulines et immunoglobulines.

Toutes les gamma-globulines ne sont pas identiques entre elles, et la dialyse, l'électrophorèse, l'ultracentrifugation, l'action des détergents, le fractionnement au moyen des sels, ou de l'éthanol, les méthodes immuno-chimiques enfin, permettent d'affirmer l'hétérogénéité des gamma-globulines. A vrai dire, les termes utilisés par les différents auteurs prêtent parfois à confusion, puisque par exemple DEUTSCH entre 1946 et 1948 a cherché à extraire du plasma une gamma I globuline non comprise dans la fraction II de COHN. Pourtant la globuline gamma I présente une mobilité électrophorétique égale à celle du fibrinogène ou de la globuline T (trouvée par VAN DER SHEER dans les sérums animaux antitoxiques) ; elle paraît donc plus proche des bêta-2 globulines que des gamma-globulines classiques.

La globuline gamma I voit son taux s'élever dans certains états pathologiques, et il faut donc en tenir compte lorsqu'on se préoccupe du comportement du fibrinogène, avec lequel elle ne doit pas être confondue (FRANKLIN, 1951). Retenons cependant le fait que des protéines non isolées sont présentes avec la fraction II et susceptibles de posséder des propriétés anticorps.

On s'est alors posé la question : quelle est la provenance de ces anticorps au niveau des gamma-globulines, comment sont-ils acquis ? On avait d'abord admis que des gamma-globulines préexistantes seraient modifiées au contact de l'antigène. Il n'en est rien, comme le prouvent les résultats des expériences faites avec des isotopes traceurs (MILLER, DIXON, GROS, COURSAGET et MACHEBOEUF, 1949-1952). On a ainsi pu connaître le mode de formation et la durée de demi-vie des globulines et des anticorps.

On est arrivé à admettre que les anticorps se formaient non pas à partir de gamma-globulines normales déjà synthétisées, mais directement à partir d'acides aminés ou d'oligopeptides. Pour l'albumine, la vitesse de renouvellement est constante ; pour les gamma-globulines, elle est d'abord rapide, puis plus ralentie. On a proposé d'expliquer ces faits par une inégalité de ré-utilisation des produits de dégradation. GROS, MACHEBOEUF ont calculé que les globulines avaient une demi-vie de 5 jours $1/2$, les anticorps de 7 jours. Puis DIXON montra que les gamma-globulines se renouvelaient en 21 jours chez le nourrisson, durée qui n'est plus que de 14 jours chez l'adulte.

Si donc on administre des gamma-globulines, on confère une immunité passive à l'organisme ; mais la protection ainsi assurée ne dépassera pas 21 jours chez l'enfant. En réalité, l'immunité est plus prolongée, parce que passé ce délai, il persiste encore de faibles quantités de gamma-globulines administrées, souvent suffisante pour exercer encore une action de protection.

Par ailleurs, les gamma-globulines étant hétérogènes, tant du point de vue physico-chimique qu'immunologique, la fabrication de ces corps en est rendue complexe.

Mais les gamma-globulines existent dans le sérum de tout être vivant normal ; nous allons voir qu'elles connaissent des variations de taux, physiologiques, ou pathologiques.

- III -

LES VARIATIONS PHYSIOLOGIQUES
ET PATHOLOGIQUES DE LA GAMMAGLOBULINEMIE

--:-

Il existe diverses méthodes simples et rapides d'estimation des gammaglobulines. La technique de POPPER est parmi elles, l'une des plus satisfaisantes pour doser cette fraction protéique du sérum. Elle est basée sur une précipitation fractionnée des gammaglobulines sur 0,4 cm³ de sérum, suivie d'un dosage par turbidimétrie. Les résultats sont vérifiés par électrophorèse.

Il existe également un test de Mac Lagan, un test de HANGER dont METAIS a comparé les différentes sensibilités et fidélités, pour aboutir aux conclusions suivantes :

- Le test de Mac Lagan n'a pas la même signification et ne s'adresse pas aux mêmes globulines que le dosage ;

- Le test de Hanger suit en moyenne les variations des gammaglobulines, mais est de loin moins fidèle qu'une estimation quantitative.

METAIS a prélevé 331 sérums sur des malades hospitalisés pour des raisons diverses et a constaté :

- des taux normaux dans 77,5 % des cas, se répartissant sur une courbe semblable à celle obtenue par POPPER : maxima au taux de 10,5 g pour 1.000 de gammaglobulines ;

- des taux augmentés dans 22,5 % des sérums étudiés ; il s'agissait d'échantillons prélevés 35 fois chez des sujets atteints d'affections hépatiques, cirrhose, ictère, cholécystite ; et 12 fois chez des sujets atteints de maladies diverses, affections spléniques, myélome, syphilis, pancréatite, infections microbiennes enfin.

Ainsi, sur un groupe non sélectionné, on ne trouve pas d'hypogammaglobulinémie ou a fortiori d'agammaglobulinémie. C'est bien une manifestation rare, qu'il faut rechercher avec soin en particulier chez des enfants présentant des accidents infectieux à répétition.

Voyons maintenant comment se présente l'agammaglobulinémie, dont CHAPPELL a rapporté un cas en 1955 et dont il a collationné les observations antérieures à cette date. Cet auteur définit l'agammaglobulinémie comme une affection survenant dans les premiers temps de la vie, chez l'enfant de sexe masculin, et comme vraisemblablement un trouble congénital de la synthèse protéinique, trouble transmissible par les femmes. Le diagnostic repose sur les critères suivants :

1.- anamnétiques de nombreuses infections microbiennes sévères ;

2.- absence d'iso-hémoagglutinines ou d'autres anticorps survenant spontanément et normalement dans le sang, y compris les anticorps vis-à-vis des infections présentées par le malade, et contre lesquelles il a été immunisé spontanément, ou passivement ;

3.- absence de gamma-globulines à l'analyse électrophorétique en présence d'une répartition par ailleurs normale des protides sériques ;

4.- absence de gamma-globulines, ou présence d'un taux très bas généralement inférieur à 30 mg par 100 cc déterminé par une méthode spécifique, par exemple immuno-chimique. Il a été établi qu'un taux de gamma-globulines sériques totales de 100 à 150 mg par 100 cc protège contre l'infection : ce que l'on réalise en administrant des gamma-globulines une fois par mois aux malades qui en sont dépourvus.

Le fait que les taux de gamma-globulines sériques sont élevés dans certaines maladies et qu'ils s'élèvent en réponse à l'immunisation, incite à penser que gamma-globulines et anticorps sont identiques ou au moins en rapports étroits. Cependant les gamma-globulines représentent une fraction importante des protéines sériques totales : environ 0,8 g pour 100 cc, alors que la quantité d'anticorps circulant par rapport aux milligrammes de protéines est extrêmement faible chez les sujets non immunisés. Divers anticorps ont été trouvés prédominants dans l'une ou l'autre des quatre fractions de gamma-globulines actuellement connues. Mais il reste encore bien des recherches à entreprendre pour établir avec netteté les rapports entre les gamma-globulines et la formation des anticorps telle qu'elle survient dans l'immunisation.

Citons, pour ses dosages, l'observation de CHAPPELL, concernant un petit garçon de 10 ans, qui avait été hospitalisé à l'âge de six mois pour une cellulite de l'oreille externe droite. Des épisodes infectieux divers et répétés ont amené 26 hospitalisations. Ces infections s'accompagnaient chaque fois d'hyperleucocytose avec déviation à gauche de la formule leucocytaire ; elles ont dans l'ensemble bien répondu aux traitements antibiotiques. Cependant la croissance du

petit malade était à chaque instant compromis par ces accidents, et à l'inverse de ce qui se produit souvent chez d'autres sujets agammaglobulinémiques, cet enfant présentait un très mauvais état de nutrition. Des complications sous forme de bronchiectasies irréversibles et d'autres infections chroniques entraînèrent la mort à l'âge de 10 ans.

A l'analyse électrophorétique du sang, on ne put détecter aucune trace de gamma-globulines. En appliquant la méthode immuno-chimique, par contre, on trouva de 35 à 40 mg par 100 cc de globulines gamma, dont le taux normal est de 800 mg par 100 cc. Il est d'ailleurs possible qu'une fraction de cette faible quantité de gamma-globulines soit due aux transfusions sanguines reçues par le petit malade. Mais le fait qu'il avait été capable de former des anticorps décelables après immunisation contre la diphtérie prouve qu'il existait chez lui au moins une petite quantité de gamma-globulines.

On voit cependant qu'un taux 20 fois inférieur à la normale entraîne des accidents infectieux susceptibles d'entraîner la mort.

Dans un tout récent travail, BARRETT et VOLWILER ont collationné 70 cas publiés d'agammaglobulinémie ou d'hypogammaglobulinémie, la première étant généralement congénitale et la seconde acquise, ces malades présentant cliniquement des épisodes infectieux répétés et sévères. Ils étaient dépourvus d'iso-hémagglutinines, anti-A et anti-B, et incapables de former des anticorps. A l'électrophorèse, on constatait l'absence de gamma-globulines, confirmée par les méthodes immuno-chimiques. Celles-ci montrent que dans les cas congénitaux, le taux de gamma-globulines va de 0 à 30 mg par 100 cc, de 0 à 76 mg dans les formes acquises. Chez les sujets normaux, les taux varient

entre 1.100 et 2.100 mg. Chez les malades de BARRETT atteints vraisemblablement d'hypogammaglobulinémie acquise, il y avait donc perte de la faculté de synthétiser la gamma-globuline cela pour une raison obscure. Dans les hypogammaglobulinémies secondaires, cette faculté est perdue par suite d'une atteinte diffuse du système réticulo-endothélial.

Dans les agammaglobulinémies congénitales, on trouve une incapacité présente dès la naissance à synthétiser la gamma-globuline.

Il existe enfin des formes d'hypogammaglobulinémie physiologiques, constatées par BARRETT chez des enfants de 2 à 4 mois. Le taux normal à cet âge est de 1.100 à 2.100mg pour 100 cc ; or plusieurs présentèrent des chiffres de 150 mg pour 100 cc, la plupart 300 mg pour 100 cc. BARRETT a expliqué comme suit cette chute transitoire de la gammaglobulinémie : l'enfant naît normalement avec un taux de 1.000 mg/100 cc environ de gammaglobulines sériques, qui proviennent de la circulation maternelle ou qui sont produites par le placenta. Ces gammaglobulines passivement acquises sont métabolisées normalement, c'est-à-dire que la moitié en est catabolisée en 28 jours, Ce phénomène se poursuivant, vers le quatrième mois de la vie extra-utérine, il ne reste pratiquement plus de gamma-globulines maternelles dans le sang circulant de l'enfant. Or le foetus, le nouveau-né, paraissent incapables de synthétiser la gamma-globuline ; mais sa production commence au fur et à mesure que le système réticulo-endothélial atteint un certain degré de maturation, et que l'enfant est approvisionné de divers antigènes. La plupart des nourrissons produisent alors assez de gamma-globulines pour assurer à leur sérum un taux total d'au moins 300 mg pour 100 cc. Chez quelques enfants, la production des gamma-globulines est plus tardi-

vement mise en route, et le taux sérique tombe à 150 ou 100 mg pour 100 cc. Chez l'enfant normal, ce taux atteint le taux trouvé chez l'adulte normal vers la fin de la première année de la vie.

Mais puisque les gammaglobulines jouent un rôle important dans la lutte contre l'infection, on comprendrait que le nourrisson entre 2 et 4 mois soit particulièrement exposé aux maladies microbiennes ; cependant cette période est particulièrement critique pour le prématuré, qui au début de la vie a des taux de gammaglobulinémie très inférieurs à ceux de l'enfant à terme. Des chiffres bas de gammaglobulines sériques ne doivent donc pas entraîner le diagnostic d'agammaglobulinémie congénitale avant l'âge de huit mois.

Tout enfant présentant une faible résistance à l'infection doit être examiné au point de vue gammaglobulinémie. Des examens de laboratoire vont refléter cet état d'hypo ou d'agammaglobulinémie.

Mais à eux seuls, ils ne permettent ni d'affirmer ni de rejeter le diagnostic. Il s'agit de déterminer :

- le taux de globulines sériques totales, dont la moitié correspond à la fraction gamma. Par conséquent l'hypogammaglobulinémie entraînera un taux anormalement bas des globulines totales à condition toutefois que les autres fractions ne soient pas élevées par une maladie chronique.

- le taux des iso-hémagglutinines, anti-A ou anti-B, ce qui donne une idée du mécanisme d'immunisation . Les sujets normaux qui ne sont pas du groupe AB et qui sont âgés de plus de deux ans auront un titre d'anti-A ou d'anti-B

de 1:8 ou plus.

- Un taux nul ou faible d'iso-héماغглоتيني-
nes doit faire penser à l'hypogammaglobuliné-
mie, un taux élevé permet d'éliminer la mala-
die.

- La réponse à une stimulation antigénique ;
en injectant des antigènes (vaccin antityphi-
que ou antidiphtérique) on provoque une ré-
ponse d'anticorps mesurable par la réaction
de GRUBER-WIDAL et le test de SCHICK : si la
réponse est faible ou nulle, chez des sujets
par ailleurs normaux, on doit penser à l'hypo-
gammaglobulinémie ;

- L'épreuve de floculation au sulfate de zinc:
qui donne une estimation semi-quantitative
du taux des gamma-globulines dans le sérum.
Une valeur anormalement basse de 0 ou une
unité est compatible avec le diagnostic
d'hypogammaglobulinémie sévère. Des taux
élevés l'éliminent.

Enfin l'étude électrophorétique du sérum et
les méthodes immuno-chimiques surtout (en par-
ticulier méthode de précipitation) permettront
de parfaire le diagnostic.

Si chez l'adulte les taux considérés comme
normaux sont de 1.100 à 2.100 mg pour 100 cc,
dans 21 cas d'agammaglobulinémie congénitale
BARRETT a trouvé des taux allant de 2 à 30 mg
pour 100 cc ; dans 6 cas d'hypogammaglobuli-
némie acquise, ces taux ont varié entre 11 et
76 mg pour 100 cc. Le traitement substitutif
par gammaglobulines doit assurer un taux d'au
moins 150 mg pour 100 cc si l'on veut confé-
rer une protection solide vis-à-vis des in-
fections microbiennes (MARTIN et GORDON).

Voyons maintenant comment se présentent

cliniquement les syndromes d'hypogammaglobulinémie (terme plus exact qu'agammaglobulinémie, puisque, nous l'avons vu, il s'agit davantage de taux très bas que d'absence complète de cette catégorie de globulines) chez l'enfant.

LES SYNDROMES D'HYPOGAMMAGLOBULINEMIE

-:-

On a distingué les formes acquises des formes congénitales mais aussi les formes héréditaires, familiales. Dans tous les cas, on ne peut porter le diagnostic avant l'âge de huit mois au moins, puisque, nous l'avons vu, il existe une hypogammaglobulinémie physiologique entre deux et quatre mois, particulièrement accusée chez le prématuré. Si toutefois, des taux bas de globulines gamma sont constatés depuis la naissance et persistent au bout de la première année, on est autorisé à parler d'hypogammaglobulinémie.

En pratique, les faits ne se présentent pas de cette façon, et l'on n'a aucune raison, en dehors de l'expérimentation et de la recherche, de doser les gamma-globulines du sang d'enfants paraissant normaux.

Mais, précisément, il ne s'agit pas d'enfants normaux, mais de nourrissons dont la croissance est entravée par des épisodes infectieux répétés : c'est alors que, pensant à une hypogammaglobulinémie possible, on doit procéder au dosage des globulines gamma du sang.

N.H. MARTIN a rapporté deux cas d'agammaglobulinémie congénitale dans lesquels les taux de protides sériques rappelaient ceux établis par lui chez deux très petits prématurés. Le premier malade était un petit garçon de huit ans, dépourvu de réponse d'anticorps au

vaccin et à l'infection spontanée ; on ne trouva aucune trace de gamma-globulines dans le sang circulant. Dans le second cas, une petite fille de onze semaines, le sérum ne contenait aucune globuline gamma ; la vaccination entraîna une vaccine généralisée et prolongée, le trouble le plus apparent et sans doute fondamental était l'absence d'anticorps circulants. L'enfant mourut malgré un traitement comportant des doses massives de gamma-globulines et de sérum immun. Les dosages ont été faits dans des conditions techniques rigoureusement identiques chez ces deux enfants et chez deux prématurés, montrant dans les deux cas le déficit en globulines gamma. Cependant il existe des hypogammaglobulinémies sans manifestations infectieuses. Ceci sans doute parce que le déficit essentiel en cas d'agammaglobulinémie est limité à la globuline gamma II, alors que la gamma globuline I possède également des anticorps. Chez le prématuré, l'agammaglobulinémie jusqu'à la 26ème semaine de la vie n'est que la persistance d'un état foetal.

BERNHEIM et ses collaborateurs ont rapporté des cas d'agammaglobulinémie isolée caractérisés par la répétition d'accidents infectieux plus ou moins sévères et à localisation exclusivement cutanée ou respiratoire. Cutanée : il s'agit souvent comme dans le cas cité plus haut, de vaccine généralisée. Respiratoire : ce sont des bronchiectasies infectées.

Le type vaccine généralisée est illustré outre le cas de N.H. MARTIN cité plus haut, par l'observation de LEWIS et JOHNSON. Ces auteurs ont rappelé que la guérison d'un sujet vacciné traduit sa capacité à produire les anticorps antivaccinaux appropriés. Si ces anticorps ne se produisent pas, il peut y avoir agammaglobulinémie,

mais aussi dysgammaglobulinémie, cette dernière différant de la première par son caractère réversible sous l'action du traitement gammaglobulines hyperimmunes vaccinales ; son évolution est prolongée, et il s'agit d'une insuffisance plus qualitative que quantitative de la formation des gammaglobulines. En l'absence des globulines gamma, il ne se forme pas d'anticorps viraux spécifiques, neutralisants, d'où extension de la lésion vaccinale initiale, nécrose et souvent constitution de lésions à distance par dissémination hémato-gène du virus. Cette évolution est généralement fatale en deux mois, ce qui fut le cas pour l'observation de LEWIS.

BERNHEIM a rapporté le cas d'un nourrisson de quinze mois, qui en un an fit sept poussées infectieuses staphylococciques dont deux épisodes septicémiques. Seule la séquamycine enraya la dernière poussée. Ce nourrisson, au lieu du chiffre normal de 15 % de globulines gamma pour cet âge, n'en avait que 7,7 %. L'enfant avait été infecté dès la naissance. Il y a donc lieu de déterminer les taux de gammaglobulines chez des enfants faisant des accidents infectés répétés.

GUEST a rapporté quatre observations d'enfants ayant présenté des syndromes d'infection répétés avec hypoprotidémie et hypogammaglobulinémie. Dans l'un des cas, il existait en outre un syndrome vasculaire hémorragique, et dans deux cas de la leucopénie. Le traitement par la gamma-globuline a donné de bons résultats. Mais, dans un cas le traitement a dû être interrompu par suite de l'apparition d'une épidémie de poliomyélite. L'hypogammaglobulinémie est alors réapparue.

Dans le cas de LEVEQUE, l'enfant présentait une hypogammaglobulinémie avec oedèmes (sans doute par hypoprotidémie totale). Le traite-

ment par des injections de gamma-globulines poursuivi pendant quatre mois a donné de bons résultats.

Le caractère familial et génétique de l'agammaglobulinémie apparaît dans certaines observations. KULNEFF a rapporté deux observations concernant deux frères de 10 et 7 ans et un troisième cas, un garçon de six ans, apparenté aux deux premiers, et dont les parents étaient cousins germains. Ces enfants présentaient une sensibilité particulière aux infections. L'étude électrophorétique de leur sérum montra l'absence totale de globulines gamma, expliquant cette tendance à l'infection. Les autres membres de la famille présentaient des taux sériques normaux de gamma-globulines. Les courbes d'ultracentrifugation ont montré une absence totale de l'ensemble des protéines sériques avec la constante de sédimentation de 7S, qui dans les conditions normales est parallèle à la fraction gamma-globuline. Cette maladie est considérée comme une malformation chimique héréditaire, avec perte de la synthèse des gamma-globulines et du composé 7S des protéines sériques.

HAYLES a rapporté trois cas d'agammaglobulinémie, concernant trois garçons, l'un de cinq mois, les deux autres de neuf ans, vus en sept mois à la Clinique Mayo. Il existait dans les trois cas des antécédents infectieux, un taux de protéines sériques normal, mais une proportion extrêmement basse de gamma-globulines à l'électrophorèse sur papier. L'enfant de cinq mois devait succomber en cours de traitement. Un des garçons de 9 ans a continué à présenter des complications infectieuses malgré l'administration de 5 cc de gamma-globulines toutes les deux semaines. Le dernier petit malade a été maintenu en bonne santé par l'injection, chaque mois, de 4 cc de gamma-globulines. Le fait que trois

cas ont été vus en sept mois prouve que l'agammaglobulinémie n'est pas exceptionnelle, mais qu'elle a été méconnue avant la pratique de l'électrophorèse. Avant l'ère chimiothérapique et antibiotique, les malades atteints d'agammaglobulinémie ne survivaient pas assez longtemps pour avoir des anamnétiques prolongés d'infection. Pour HAYLES, si la cause de l'agammaglobulinémie reste obscure, elle doit cependant relever d'une lacune congénitale dans la formation de la globuline gamma₂, comme cela se produit pour les protéines spécifiques dans l'hémophilie et l'afibrinogénémie.

L'observation familiale de ELPHINSTONE se double d'un autre intérêt : la survenue de tuberculose chez le fils aîné, postérieure à l'établissement du diagnostic d'agammaglobulinémie. Des infections microbiennes récidivantes ont été bien influencées par les antibiotiques et chimiothérapiques. Les cutiréactions tuberculiniques sont demeurées constamment positives. Le second enfant a vu son agammaglobulinémie diagnostiquée très précocement ; la réaction de MANTOUX a été transitoirement positive. A la suite du BCG, elle est demeurée positive pendant huit mois. Aucun autre membre de la famille n'a présenté d'anomalies des globulines gamma sériques. Le profil génotypique a été fait sans qu'on puisse trouver un trait constant en rapport avec le trouble protéïnémique. Simplement la vitesse de sédimentation globulaire était ralentie.

C'est également une observation familiale concernant deux frères qui a été rapportée par HAARSTAD chez deux garçons de 9 et 4 ans, les seuls enfants de cette famille. Leur passé est chargé, avec épisodes infectieux, fièvre en poussées fréquentes cryptogénétiques, symptômes pulmonaires, dystrophie, courbe pondérale lente, selles presque liquides. Le développement moteur et statique a été retardé.

L'électrophorèse révéla l'absence de gamma-globulines dans le sérum des petits malades. L'aîné a été hospitalisé pour pneumonie aiguë bien influencée par la streptomycine et la pénicilline ; mais les antibiotiques sont demeurés sans effet préventif contre l'infection. L'efficacité de 0,1 g de gamma globuline/kg de poids du corps a été douteuse chez l'aîné, mais a été nette comme prophylaxie chez le second.

- V -

DEDUCTIONS PRATIQUES

-:-

L'administration préventive de gamma-globulines a été mise au point depuis quelques années, dans le but de réaliser la prophylaxie des maladies infectieuses contagieuses de l'enfance, au premier plan la rougeole. En injectant à un enfant des gammaglobulines provenant d'un convalescent de la rougeole, ou d'un sujet ayant eu assez récemment la maladie, on lui fournit des anticorps susceptibles d'assurer une protection transitoire. Cela vaut, par exemple, lorsque la notion de contagion infectieuse tout récent est connue.

La même technique de prophylaxie a été appliquée à la poliomyélite et à l'hépatite infectieuse.

Il y a lieu de rappeler la description des gamma-globulines immunes dans la Pharmacopée américaine de 1950 :

la solution stérile de gamma-globulines contient les anticorps normalement présents dans le sang de l'adulte. L'usage en est presque exclusivement limité à la prophylaxie de la rougeole. Chaque lot est préparé à partir d'un pool de plasma ou de sérum représentant au moins 500 donneurs.

Naturellement, la solution a été soumise à une série de tests. Le produit fini contient 150 mg/cc de gamma-globulines, le taux de pro-

téines totales n'excédant pas 250 mg/cc. La solution est injectée par voie intra-musculaire, à des doses variant selon que l'on veut obtenir l'atténuation de la maladie (7 à 8 mg/kg de poids du corps pour la rougeole) ou sa prévention (35 mg/kg pour la rougeole, 1,6 mg pour l'hépatite infectieuse).

Malheureusement, la protection exercée par les gamma-globulines, qui donne à la rougeole une évolution mineure, ne s'étend pas à l'encéphalite morbilleuse, que l'on a observée également au décours de rougeoles très atténuées par les gamma-globulines.

° ° °

Mais puisque nous nous occupons surtout des rapports entre infection et taux de gamma-globulines sériques, il est intéressant d'exposer les essais de traitement (et non plus de prophylaxie) des maladies infectieuses par ces protéines sériques. R. CLEMENT a récemment montré que non seulement une rougeole atténuée par les gamma-globulines pouvait se compliquer d'encéphalite, mais encore que l'encéphalite morbilleuse n'était pas influencée par les gamma-globulines. Mais il s'agit là de cas "normogammaglobulinémiques".

Lorsque par contre l'infection est favorisée par une agammaglobulinémie; ou par une hypogammaglobulinémie, il est logique d'administrer des gammaglobulines afin d'en restaurer le taux anormalement abaissé. Il semble que dans cette indication particulière, les injections de gammaglobulines transforment le pronostic du syndrome, et permettent aux traitements anti-infectieux d'atteindre pleinement leur but. Mais il s'agit d'un traitement substitutif, et non curatif, qui doit par conséquent être prolongé aussi longtemps que persiste l'anomalie ; et l'on peut se demander si

celle-ci connaît jamais dans ses formes intenses, de véritables et durables guérisons. Sur deux cas assez comparables, HAARSTAD a eu un effet incertain, mais aussi un franc succès avec les injections hebdomadaires de 0,1 g de globuline gamma par kg de poids du corps. BARRETT et VOLWILER précisent en ces termes l'attitude thérapeutique à adopter en face d'un syndrome d'hypogammaglobulinémie en particulier chez l'enfant :

- devant l'incapacité du petit malade à produire des anticorps, il faut lutter rapidement contre l'infection aiguë ;
- prévenir le retour des infections microbiennes.

L'expérience a prouvé que ces épisodes infectieux aigus répondaient bien aux antibiotiques et aux chimiothérapiques, alors que les injections de gamma-globulines ne modifient pas l'évolution de l'infection réalisée. Car elles n'assurent pas des quantités suffisantes de gamma-globulines pour lutter contre un seul germe pathogène.

Par contre, les injections régulièrement répétées de gamma-globulines peuvent beaucoup diminuer la fréquence des réinfections, et assurer une précieuse protection chez les malades hypogammaglobulinémiques, à condition de les commencer avant que les infections microbiennes aient causé des lésions tissulaires irréversibles.

Le traitement de substitution avec la gamma-globuline humaine provenant de pools sériques doit être fixé de telle sorte que le taux des globulines circulantes avant le traitement, taux très abaissé sinon nul, soit élevé à un taux supérieur à 150 mg par 100 cc, ce qui est considéré comme le seuil minimum de sécurité. Or ce seuil sera atteint en trois à

quatre semaines par le catabolisme normal des gamma-globulines exogènes injectées. Il faut donc que la première charge assure environ 300 mg/100 cc de gamma-globulines ; le seuil de sécurité étant atteint en 3-4 semaines après la première charge, on refait une injection, qui est ensuite répétée selon les besoins toutes les deux à cinq semaines, afin que jamais la gammaglobulinémie ne soit inférieure à 150 mg/100 cc. Dans l'ensemble, on peut escompter une bonne protection contre l'infection avec des injections de 100 à 150 mg de gamma-globuline humaine provenant de pools de sang, cette dose étant calculée par kg de poids du corps, et répétée toutes les 2 à 4 semaines. Certains malades cependant nécessitent des taux beaucoup plus élevés. Ces injections intra-musculaires sont de grand volume, douloureuses, onéreuses, et doivent être répétées régulièrement de façon indéfinie.

Naturellement un tel traitement ne doit pas être entrepris avant que soit porté un diagnostic absolument vérifié, en particulier par la détermination immunochimique. Celle-ci sera répétée avant chaque nouvelle injection d'entretien afin de bien établir la posologie adéquate.

BARRETT a ainsi suivi des malades traités depuis plusieurs années. L'inconvénient principal a été l'apparition d'hyarthrose des genoux, due plus à la réaction à des infections répétées qu'au traitement par gammaglobulines. Car le malade n'est pas à l'abri total des phénomènes infectieux, et la vie reste menacée.

- VI -

CONCLUSIONS

-:-

I.- Il y a vingt ans déjà que l'on a réussi à isoler des protéines sériques le groupe des gamma-globulines, dont le rôle de porte-anticorps a été précisé par la suite. Les applications pratiques de ces découvertes ont été l'utilisation des gamma-globulines provenant de pools de sangs dans la prévention, puis dans l'atténuation de maladies telles que la rougeole surtout, l'hépatite infectieuse, la poliomyélite.

II.- Mais grâce à diverses techniques, en particulier l'électrophorèse, la détermination du taux des gamma-globulines sériques est devenue un examen de pratique courante, qui a permis de constater des anomalies du taux de ces globulines : hypergammaglobulinémies, mais surtout hypo, voire agammaglobulinémies. On a ainsi pu isoler un véritable syndrome qui chez l'enfant, paraît congénital, mais ne peut guère être diagnostiqué avant l'âge de huit mois, étant donné l'hypogammaglobulinémie physiologique constatée entre deux et quatre mois.

III.- L'insuffisance ou l'absence des gamma-globulines dans le sérum des enfants est généralement constatée secondairement, l'attention ayant été attirée sur des manifestations infectieuses répétées et récidivantes dues à l'absence de formation d'anticorps par insuffisance de gamma-globulines. Devant tout

enfant présentant des infections répétées, en particulier cutanées (vaccine généralisée entre autres, dont le sévère pronostic n'a pas besoin d'être souligné), et pulmonaires, il faut penser à une hypogammaglobulinémie et entreprendre immédiatement les examens immuno-chimiques, électrophorétiques qui permettent de préciser ce diagnostic.

IV.- Les syndromes d'hypogammaglobulinémie comportent un traitement antibiotique et chimiothérapique de l'infection aiguë et un traitement de prévention et d'entretien par les gamma-globulines, à injecter à une posologie (doses et rythme) fixée d'après les dosages, mais qui doit toujours assurer un taux minimum de 150 mg/100 cc de gamma-globulines sériques ; ces conditions étant réalisées, on peut escompter une atténuation des complications infectieuses, dont le petit malade n'est d'ailleurs pas totalement protégé. Les injections doivent être indéfiniment répétées toutes les deux à quatre semaines, et aucune guérison n'est à escompter de ces hypogammaglobulinémies et agammaglobulinémies, absence congénitale du mécanisme de formation des anticorps aux agressions infectieuses.

-:-

Vu :
Le Président :
signé : JULIEN MARIE

Vu :
Le Doyen :
signé : L. BINET

Vu et Permis d'Imprimer
Le Recteur de l'Académie de Paris
signé : Jean SARRAILH

RENSEIGNEMENTS BIBLIOGRAPHIQUES

-:-

B. BARRETT , W. VOLWILER

Agammaglobulinemia and hypogammaglobulinemia - the first five years

Journ.Am.Med.Assoc. CLXIV pages 866-870

22 juin 1957

M. BERNHEIM, R. FRANCOIS, E. BIANCO, R. GILLY

Hypoprotidémie essentielle chez l'enfant ; ses rapports avec l'hypogammaglobulinémie

Réunion Lyonnaise de Pédiatrie 14 nov.

1954

O.C. BRUTON

Agammaglobulinemia

Pediatrics IX pages 722-727 juin 1952

R. CLEMENT

Prévention et atténuation de la rougeole

Presse Médicale LXIII page 117 29 janv.

1955

R. CLEMENT

Encéphalite de la rougeole et globulines gamma

Presse Médicale LXIII page 1458 29 oct.

1955

R.H. HELPHINSTONE, I.G. WICKES, A.B. ANDERSON

Familial agammaglobulinemia

Brit.Med.Journ. II pages 336-338 11

août 1956

R. GILLY

Les insuffisances en gammaglobulines
Leur rôle dans les infections du premier
âge
Thèse de Lyon 1955 110 pp.

R.A. GOOD, R.L. VARCO

Successful homograft of skin in a child
with agammaglobulinemia. Studies on
agammaglobulinemia
Journ.Am.Med.Assoc. CLVII pages 712-715
26 fév. 1955

M. GREENBERG, E. APPELBAUM, O. PELLITTERI,
D.T. EISENSTEIN

Measles encephalitis. I. Prophylactic
effects of gammaglobulin. II. Treatment
with gamma-globulin
Journ.Ped. XLVI p. 642-647 et 648-653
juin 1955

G. GUEST, L. CORBEEL, M. LAHEY

Hypogammaglobulinémie chez l'enfant
Soc.Péd. 27 avril 1954

J. HAARSTAD

Agammaglobulinemia in two brothers
Acta Med.Scand. CLV pages 125-129 1956

A.B. HAYLES, G.B. STICKLER, B.F. MACKENZIE

Decrease in serum gammaglobulin
(agammaglobulinemia); report of three
cases
Pediatrics XIV pages 449-454 nov. 1954

C.A. JANEWAY, D. GITLIN

Gammaglobulines in advances in pediatrics
S.Z. Levine Year Book 1957 vol. IX p.65-
136

J. JULLIARD, R. ARDRY, H. FERROT, B. MAUPIN,
F. HENAFF et coll.

Problèmes et incidences liés aux gamma-
globulines
Presse Méd. LXI pp.1070-1072 8 août 53

N. KULNEFF, K.O. PEDERSEN, J. WALDENSTROM
Trois cas d'agammaglobulinémie. Contribution clinique, génétique et physico-chimique à la connaissance du métabolisme protidique
Schweiz.Med.Woch. LXXXV pages 363-367
16 avril 1955

H.M. LEWIS
Fatal agammaglobulinemia progressive vaccinia
Arch.Dermat. LXXV p. 837-844 juin 1957

N.H. MARTIN
Agammaglobulinemia : a congenital defect
Lancet II p. 1094-1095 27 nov. 1954

P. METAIS
Etude comparée des variations normales et pathologiques des gammaglobulines
Soc. Méd. Strasbourg 30 juin 1951

T. ORLANDINI, A. SASS-KOTSAK, J.H. EBBS
Serum gamma globulin levels in normal infants
Pediatrics XVI pages 575-584 nov 1955

Séminaire sur les gamma-globulines
Centre International de l'Enfance, Paris 2-4
décembre 1954

TABLE DES MATIERES

-:-

	Pages
I.- Introduction	13
II.- Les gamma-globulines	19
III.- Les variations physiologiques et pathologiques de la gamma- globulinémie	22
IV.- Les syndromes d'hypogamma- globulinémie	30
V.- Déductions pratiques	36
VI.- Conclusions	40
VII.- Renseignements bibliographi- ques	42

-:-

SERMENT

--

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes chers Condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'Exercice de la Médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses !

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes Confrères si j'y manque !

--

